



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Cierre Percutáneo del Foramen Ovale Permeable

Transcatheter Patent Foramen Ovale closure

Autor: D. Eduardo Sánchez Vázquez

Director/es: D. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe

Santander, junio 2019

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	4
El ICTUS CRIPTOGÉNICO	5
1. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DEL FORAMEN OVALE PERMEABLE	8
2. ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS EN PACIENTES CON ICTUS CRITOGÉNICO TRATADO MEDIANTE CIERRE DEL FORAMEN OVALE PERMEABLE.	11
2.1 Cuantificación del riesgo de embolismo paradójico.	11
2.2 Ensayos randomizados	12
3. MIGRAÑA Y FORAMEN OVALE PERMEABLE	19
EL MANEJO DEL ICTUS CRIPTOGÉNICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA (HUMV).....	20
OBJETIVOS/HIPOTESIS DEL ESTUDIO	21
MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
RESULTADOS	23
1. Intervenciones de cierre de FOP realizadas en el HUMV.....	23
2. Datos demográficos de los pacientes.....	24
3. Indicación de cierre	27
4. Aplicación escala RoPE a nuestra muestra.....	28
5. Pruebas realizadas.....	29
6. Seguimiento, recidiva y complicaciones.	30
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	37

Resumen

Introducción: El cierre del foramen ovale permeable actualmente es el tratamiento estándar para aquellos pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico y foramen ovale permeable (FOP).

Objetivos: El objetivo de este estudio, fue analizar de forma retrospectiva la experiencia del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en el cierre percutáneo del foramen ovale permeable, en el periodo comprendido entre 2004 y 2019, así como comparar esta experiencia con la literatura reportada en este campo.

Material y métodos: Se incluyeron 22 pacientes con una mediana de edad de 46,5 años, 45,4% hombres, a los que se les realizó el cierre del FOP debido a distintas causas. Se obtuvieron los datos a partir del visor corporativo del HUMV.

Resultados: Las indicaciones de cierre fueron: ictus criptogénico (73%) y en los restantes casos, síndrome de platipnea-ortodeoxia, migraña y embolia sistémica. El dispositivo de cierre del FOP tuvo una tasa de éxito del 95%, no hubo complicaciones agudas ni recidivas durante el seguimiento.

Conclusiones: En el HUMV, los resultados agudos y a medio plazo del cierre del foramen ovale permeable, son excelentes y similares –o incluso superiores- a los reportados en la literatura científica. Las indicaciones de cierre de FOP han sido bastante heterogéneas, siendo casi un tercio de los casos distintas al ictus criptogénico.

Palabras clave: Ictus criptogénico, foramen ovale permeable, cierre percutáneo/transcatéter.

Abstract

Introduction: The closure of the permeable foramen ovale is currently the standard treatment for those patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale (FOP).

Objectives: The objective of this study was to analyze retrospectively the experience of the University Hospital Marqués de Valdecilla (HUMV) in the percutaneous closure of permeable foramen ovale, in the period between 2004 and 2019, as well as to compare this experience with the literature reported in this field.

Material and methods: We included 22 patients with an average age of 46.5 years, 45.4% men, who underwent FOP closure due to different reasons. The data was obtained from the corporate viewer of the HUMV.

Results: Closing instructions were: cryptogenic stroke (73%) and in the remaining cases, platypnea-orthodeoxia syndrome, migraine and systemic embolism. The closure device of the FOP had a success rate of 95%, there were not acute complications or recurrences during the monitoring.

Conclusions: In the HUMV, the acute and mid-term results of the closure of the permeable foramen ovale, are excellent and similar or even superior to those reported in the scientific literature. The indications for the closure of FOP have been quite heterogeneous, with almost a third of the cases different from the cryptogenic stroke.

Key Words: Cryptogenic stroke, permeable foramen ovale, percutaneous/transcatheter closure.

EL ICTUS CRIPTOGÉNICO

La enfermedad cerebrovascular, consiste en un trastorno de la circulación cerebral que altera de forma transitoria o definitiva el funcionamiento de una o de varias partes del encéfalo. Habitualmente se manifiesta de forma aguda y por ello lo conocemos como enfermedad cerebrovascular aguda. Es la primera causa de discapacidad física en adultos, la segunda causa de muerte en España, la primera dentro de las mujeres españolas y es la segunda causa de deterioro cognitivo, lo cual implica gran importancia epidemiológica.

En función del tiempo y la reversibilidad, podemos hablar de dos tipos de accidente cerebrovascular: el ictus, como aquella enfermedad cerebrovascular aguda ocasionada por una lesión irreversible del encéfalo que dura más de 24h o de ataque isquémico transitorio (AIT), donde la clínica cerebral focal o retiniana desaparece espontáneamente por completo en el transcurso de una hora y no hay evidencia de infarto cerebral en las pruebas de neuroimagen.

Se distinguen cuatro subtipos distintos de ictus isquémico: ictus tromboembólico, ictus aterotrombótico, cardioembólico y de causa indeterminada o también denominados criptogénicos. Estos últimos, son de causa indeterminada bien sea por un estudio incompleto o porque no podemos demostrar la etiología.(1)

Ante la sospecha de que un paciente presente un ictus criptogénico, debemos realizar una serie de pruebas diagnósticas para buscar una etiología. Además de un estudio básico de laboratorio, un ECG y una RX de tórax, hay que realizar un doppler transcraneal, ecocardiograma transtorácico y en caso de que este sea negativo un ecocardiograma transesofágico. Además, ampliaremos el estudio de laboratorio con: estudio de hipercoagulabilidad, inmunológico, endocrinológico, serologías y en el caso de que exista antecedentes familiares, haremos un estudio genético. También debemos realizar un holter (de larga duración) principalmente en aquellos pacientes mayores de 60 años sobre todo ante la sospecha de FA paroxística.

Si una vez realizadas todas estas pruebas, resultan ser negativas, estaremos ante un ictus criptogénico. Una situación particular que se plantea en este contexto, es la detección del foramen ovale permeable.(2)

El foramen ovale es una comunicación localizada en el septo interauricular que está presente durante la vida fetal. A través de esta comunicación se permite el paso de la sangre oxigenada proveniente del cordón umbilical de la aurícula derecha a la izquierda sin tener que pasar por la circulación pulmonar. Con la primera respiración al nacer, se cierra el foramen ovale debido a una disminución de las resistencias presentes en la circulación pulmonar y generalmente en el primer año se sella.

Sin embargo, en un 25-30% de la población, tras el nacimiento no llega a haber un cierre completo, manteniéndose una comunicación mediante el foramen ovale. Esto es lo que denominamos foramen ovale permeable (FOP). Generalmente, al mantenerse un gradiente de presión entre las aurículas izquierda y derecha, la comunicación persiste funcionalmente cerrada. El cierre es funcional debido a que el septum primum actúa como una válvula, lo que hace que sea potencialmente permeable en ambos sentidos.
(3)

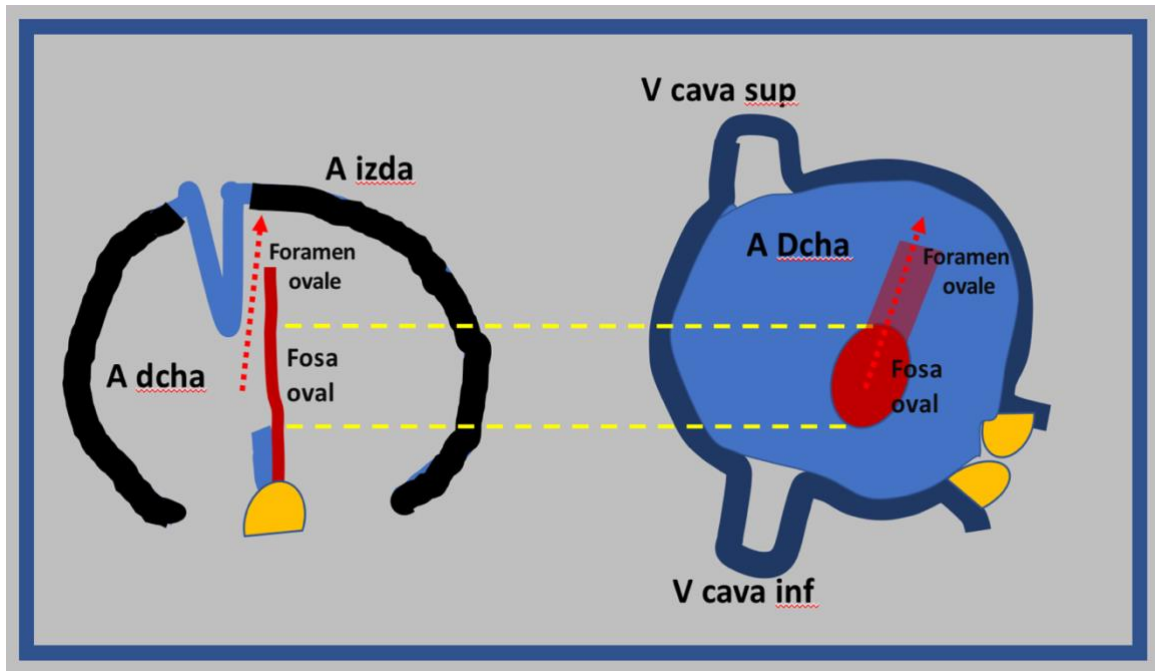


Figura 1: Esquema de fosa oval y foramen ovale. A: visión paralela del tabique; B: visión perpendicular del tabique desde el lado derecho (código de colores: septum secundum: color azul; septum primum: color rojo; cojines endocárdicos: color amarillo). Esquema cedido por el Dr. Vázquez de Prada del HUMV.

A pesar de que el foramen ovale permeable permanece asintomático en la mayoría de los portadores, puede ser un potencial mecanismo de lo que se conoce como embolia paradójica. Habitualmente, el mecanismo valvular permanecerá cerrado por el gradiente entre ambas aurículas, pero en situaciones que den lugar a la maniobra de Valsalva, como cambios posturales, toser, o la defecación, se verá invertido temporalmente el gradiente permitiendo un paso importante de flujo derecha-izquierda. En estas situaciones se puede dar la siguiente clínica:

- **Embolia paradójica:** Es la complicación más frecuente que se da en pacientes con foramen ovale permeable. En aquellos casos en los que el diámetro del túnel es lo suficientemente grande, trombos procedentes de la circulación venosa con un tamaño adecuado pueden cruzar el tabique dando lugar a embolias paradójicas. En aquellas personas que no presentan foramen ovale permeable, los tromboembolismos de pequeño tamaño no presentan consecuencias en la circulación pulmonar. Pueden bloquear arterias pulmonares de pequeño tamaño temporalmente hasta que son lisadas por el activador tisular del plasminógeno, permaneciendo clínicamente silenciado. En cambio, estas embolias de pequeño tamaño pueden causar accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio y problemas oculares si llegan a la circulación sistémica por medio del foramen ovale permeable. (4)
- **Embolias gaseosas:** sobre todo en el contexto de una descompresión brusca en buceadores.
- **Migraña:** hay hipótesis que relacionan la migraña con aura con la presencia de foramen ovale permeable, originada por sustancias vasoactivas filtradas en condiciones normales en la circulación pulmonar.

- En situaciones más extremas, en las que además de presentar un foramen ovale permeable de un cierto tamaño, tenemos una condición patológica que dé lugar a una presión en la aurícula derecha superior a la de la aurícula izquierda de forma mantenida, puede haber un flujo continuo de sangre venosa a través del foramen ovale permeable que provoque a una desaturación arterial clínicamente significativa. Una situación no muy frecuente es el **síndrome platipnea-ortodeoxia**, el cual consiste en una desaturación de oxígeno arterial ortostática que mejora en decúbito. Cuando el paciente está en decúbito, al haber una mayor presión en la aurícula izquierda que en la derecha, el sistema valvular permanece cerrado, pudiendo permitir cierto flujo izquierda-derecha. En cambio, cuando el paciente se pone de pie, se provoca una situación de compresión mecánica sobre la aurícula derecha, aumentando la presión en esta, abriendo el sistema valvular del foramen ovale permeable, invirtiendo el shunt y generando una desaturación arterial la cual se manifiesta como disnea ortostática. (3)

1. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DEL FORAMEN OVALE PERMEABLE

Actualmente, para el estudio del foramen ovale permeable, se realizan dos tipos de pruebas: la ecografía y el doppler.

1.1 La “Ecografía”: Es una técnica de diagnóstico económica, ampliamente disponible, que además no presenta prácticamente contraindicaciones. En el caso de accidentes cerebrovasculares isquémicos causados por un embolismo paradójico, tanto la ecografía transtorácica (ETT) como la ecografía transesofágica (ETE) son dos métodos diagnósticos muy importantes para la detección de fuentes cardioembólicas que nos van a proporcionar información fundamental sobre el riesgo embólico y el tratamiento más adecuado para dichos pacientes. Esto conlleva mejores resultados a largo plazo. (5)

La ecocardiografía es la técnica clave para la detección y evaluación de las características anatómicas del foramen ovale permeable.

- **Ecografía transtorácica:** se emplea como técnica de primera línea. Es una técnica con una sensibilidad baja en torno a 47% en la identificación de derivaciones derecha izquierda. Con el uso de solución salina agitada al inicio y posteriormente maniobras de provocación como la maniobra de Valsalva, aumentamos las presiones en las cámaras derechas y se mejora la detección de la derivación. También se utiliza para identificar elementos que sugieren la presencia de foramen ovale permeable como aneurisma del septo auricular, válvula de Eustaquio y red de Chiari. La relación de estos hallazgos con la presencia del foramen ovale permeable se está cuestionando últimamente. (6)
- **Ecografía transesofágica:** es la técnica de referencia para la detección del foramen ovale permeable, al igual que en la técnica anterior, es realizada con solución salina agitada. Es una técnica invasiva que debe considerarse solo cuando es necesario llevar a cabo una evaluación precisa del tamaño y la anatomía del foramen ovale permeable. Además de la información precisa que nos proporciona, esta técnica, nos aporta información sobre la gravedad de la derivación derecha izquierda y sobre ciertos elementos anatómicos que pueden modificar el correcto cierre de forma percutánea como son las dimensiones de la aorta y de la vena cava. (5)
- **Ecografía transesofágica tridimensional (ETE-3D):** es un método revolucionario en la forma de ver el tabique interauricular de forma directa con una buena orientación y una excelente resolución espacial. Permite observar anatómicamente el foramen ovale y la fosa ovale, los remanentes de la circulación fetal. Actualmente es la técnica de elección para la visualización de la anatomía del septo interauricular además de su importancia para valorar la realización de ciertos procedimientos intervencionistas a nivel cardiaco. En aquellos casos con embolias paradójicas, enfermedades por descompresión o síndrome platipnea-ortodeoxia, la ecografía transesofágica en tres dimensiones debe ser una herramienta diagnóstica imprescindible que justifique mediante

imagen los hallazgos clínicos que se presentaron, permitiendo decidir en caso de cerrar el dispositivo adecuado para cada paciente. (3)

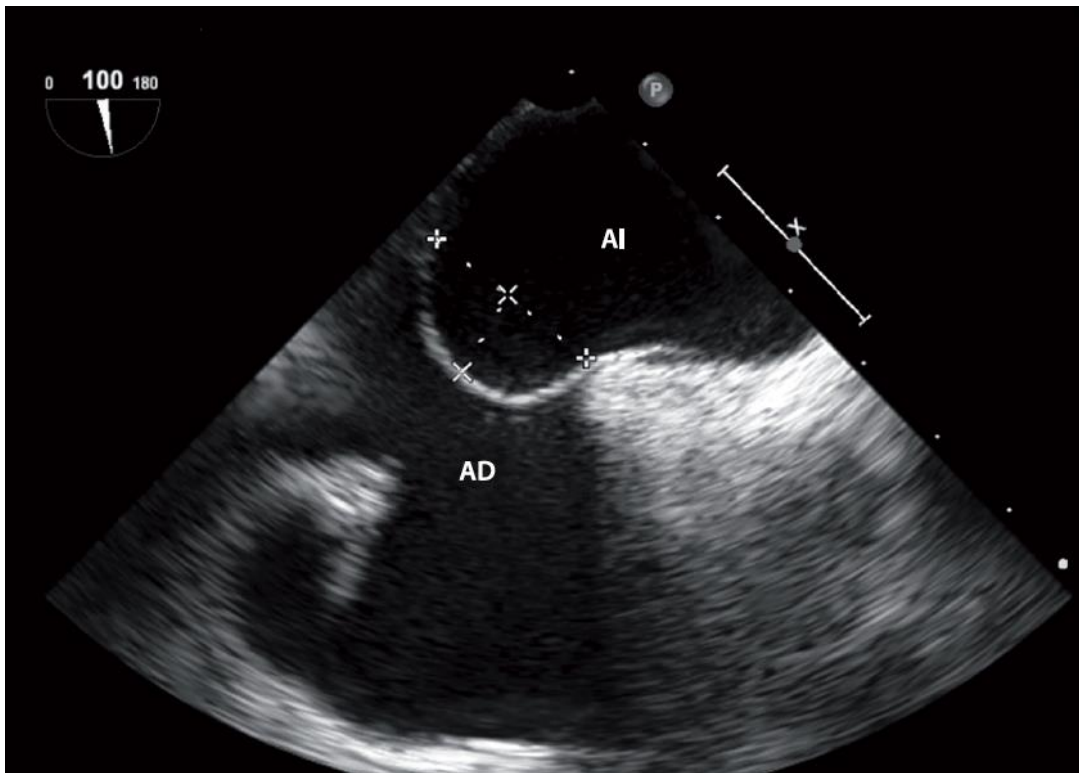


Figura 2: Aneurisma de septo interauricular (fosa oval) en ETE. Imagen cedida por el Dr. Vázquez de Prada del HUMV.

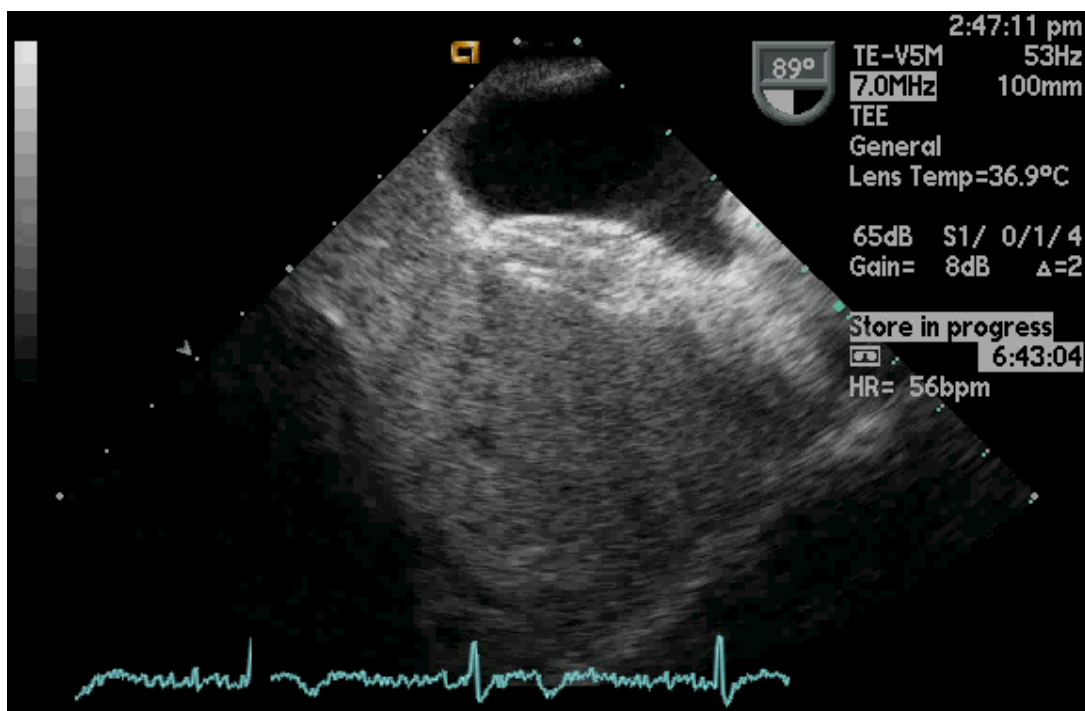


Figura 3: Imagen de dispositivo de cierre del FOP implantado en ETE. Imagen cedida por el Dr. Vázquez de Prada del HUMV.

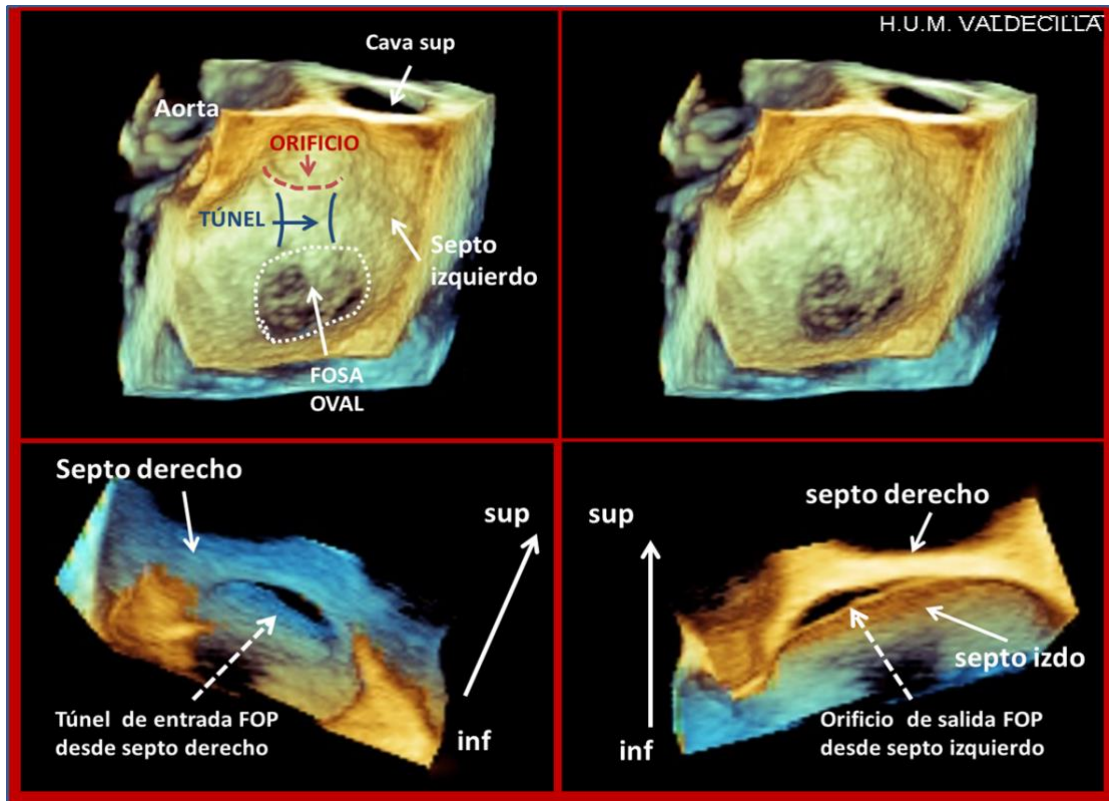


Figura 4: Foramen oval permeable con ETE-3D. Fila superior: observando desde el lado izquierdo del tabique se adivina la posición de la fosa oval sobre el delgado septum primum por semitransparencia y se observa la desembocadura del túnel con su clásica morfología semilunar cerca del techo de la aurícula izquierda; fila inferior: recortes del septo orientados a la observación del trayecto intraseptal del túnel; izquierda: acceso al túnel desde el lado derecho en la parte superior de la fosa oval; derecha: desembocadura del túnel en la parte superior de la aurícula izquierda. (3)

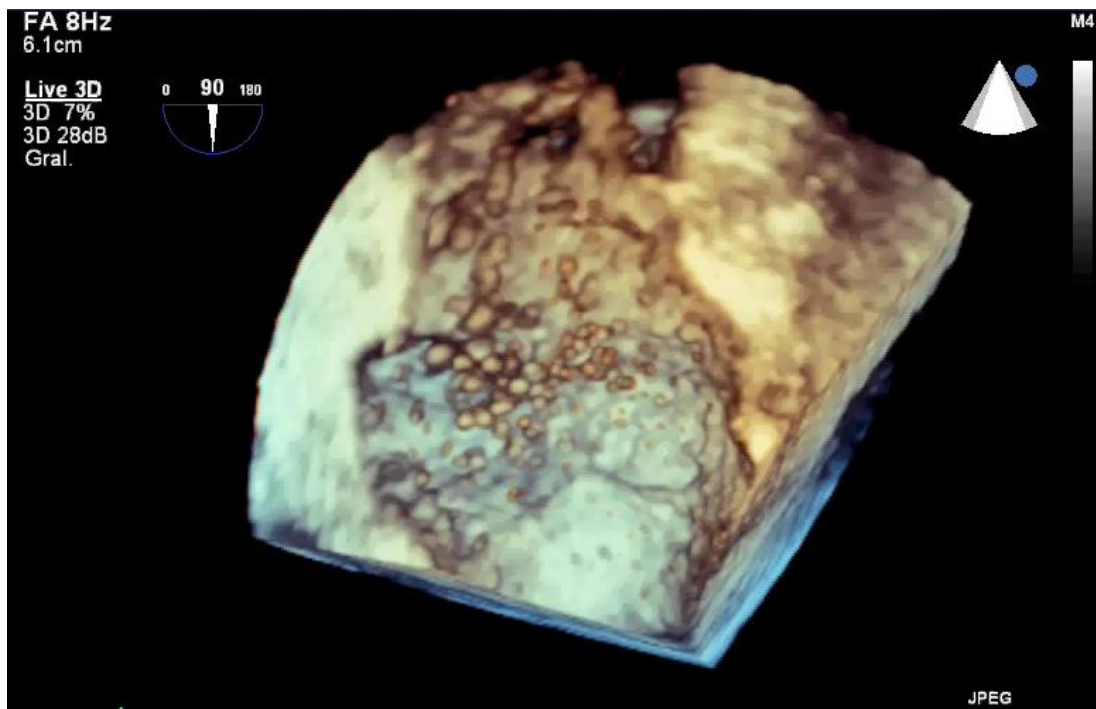


Figura 5: Paso de burbujas a través del foramen oval permeable con ETE-3D. Imagen cedida por el Dr. Vázquez de Prada del HUMV.

1.2 Doppler transcraneal (TCD): es una alternativa a las anteriores que permite una identificación de forma indirecta del foramen ovale permeable. Tras la inyección de la solución salina agitada por la vena cubital y la realización de una maniobra de Valsalva, la identificación de burbujas en la arteria cerebral media derecha, sugiere la presencia de una derivación derecha izquierda. En función de la cantidad de burbujas detectadas se puede estimar la gravedad. Esta técnica de detección indirecta, para el diagnóstico del foramen ovale permeable tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 93%. (7)

2. ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS EN PACIENTES CON ICTUS CRITOGÉNICO TRATADO MEDIANTE CIERRE DEL FORAMEN OVALE PERMEABLE.

Se han realizado múltiples investigaciones relacionadas con el foramen ovale permeable y su tratamiento. En el año 2012, se empezaron a realizar ensayos clínicos comparando dos tipos de tratamiento: el cierre percutáneo y el tratamiento médico. Los tres primeros ensayos: CLOSURE I, RESPECT y PC, no demostraron que el cierre percutáneo redujese la incidencia de enfermedad cerebrovascular recurrente en pacientes con foramen ovale permeable comparándolo con el tratamiento médico aislado. En cambio, los últimos estudios realizados: REDUCE, CLOSE y DEFENSE-PFO, sí que mostraron un beneficio estadísticamente significativo con el tratamiento de cierre. Esto principalmente se debe a una mejor y más estricta selección de los pacientes que se incluyeron en el estudio. Por otra parte, el estudio RESPECT mencionado anteriormente, continuó vigente y en 2017 se analizaron los datos obtenidos, demostrando que ahora, la reducción de enfermedad cerebrovascular recurrente sí era estadísticamente significativa. Además, se llevaron a cabo otros estudios en busca de cuantificar el riesgo de embolia paradójica y de esta forma poder llevar a cabo este nuevo tratamiento a aquellas personas que más se pueden beneficiar de él.

2.1 Cuantificación del riesgo de embolismo paradójico. (8,9)

Buscando desarrollar modelos matemáticos válidos para estratificar a los pacientes por la probabilidad conjunta de que un ictus tenga relación con el foramen ovale permeable y que aparezcan recurrencias, se publica un estudio denominado RoPE (Riesgo de embolia paradójica).(10)

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico de 12 bases de datos de componentes de los pacientes que presentaron accidentes cerebrovasculares criptogénicos, con el objetivo de encontrar modelos predictivos que identifiquen a aquellos con mayor probabilidad de beneficiarse de tratamientos preventivos en la recurrencia de accidente cerebrovascular asociado a la presencia de foramen ovale permeable. La puntuación RoPE es un índice de 10 puntos que por cada uno de los 5 factores no relacionados con la edad (diabetes, hipertensión, tabaquismo, ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular previo y presencia de accidente cerebrovascular cortical en neuroimagen) restan un punto. También resta un punto por cada década completa a partir de los 20 años hasta un máximo de 5 puntos.

Aplicando esta puntuación a 1324 pacientes con datos de seguimiento, se demostró que las tasas de recurrencia de los accidentes cerebrovasculares disminuyen a medida que tenemos una puntuación RoPE más alta. Esto sugiere que los pacientes menos propensos a experimentar eventos isquémicos recurrentes son los que tienen más probabilidades de que sus eventos sean atribuibles al foramen ovale permeable.(11)

2.2 Ensayos randomizados

CLOSURE(12)

El CLOSURE, realizado en 2012, fue el primer ensayo que evaluó la eficacia y seguridad del cierre percutáneo del foramen ovale permeable (sistema de cierre septal STARFlex) junto a terapia médica (clopidogrel) frente a la terapia médica aislada (warfarina, aspirina o ambas) distribuidos en una proporción 1:1 en pacientes con accidente cerebrovascular agudo y/o ataque isquémico transitorio debido a un supuesto embolismo paradójico a través del foramen ovale permeable. Para ello se realizó un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto y ciego.

El ensayo contó con 909 pacientes entre 18 y 60 años que presentaron un accidente cerebrovascular agudo (se incluyeron ictus lacunares) en los 6 meses anteriores o un ataque isquémico transitorio, con foramen ovale permeable confirmado mediante ecografía transesofágica y fueron seguidos durante dos años.

El AIT clínicamente confirmado se definió como un evento neurológico focal de forma repentina con una duración inferior a 10 minutos sin evidencia de presentar alguna lesión cerebral isquémica aguda en resonancia magnética con difusión, presentando síntomas consistentes en hemiplejía/hemiparesia, monoplejía/monoparesia, cuadriplejía, afectación del lenguaje que no sea aislada, ceguera de uno o ambos ojos o dificultad significativa para caminar. Se excluyeron a aquellos pacientes que en el estudio se les identificaba una causa potencial del evento distinta al foramen ovale permeable, incluyendo enfermedad de la arteria carótida clínicamente significativa, ateroma en el arco aórtico, disfunción del ventrículo izquierdo y otras fuentes de fenómenos cardioembólicos. (13)

Como “endpoint” del estudio, establecieron unos de los siguientes criterios:

- Accidente cerebrovascular agudo o ataque isquémico transitorio en los dos años de seguimiento.
- Muerte por cualquier motivo en los primeros 30 días tras el tratamiento.
- Muerte por causa neurológica entre el día 31 y los dos años.

La muerte se produjo en el 5,5% de los pacientes en el grupo del dispositivo y en el 6,8% en el brazo del tratamiento médico. Sin embargo, el cierre del foramen ovale permeable no demostró una reducción significativa de la incidencia de accidentes cerebrovasculares recurrentes (2,9% frente al 3,1% del tratamiento médico aislado) o ataques isquémicos transitorios (3,1% frente a 4,1%).

De los 909 pacientes que se incluyeron en el estudio, hubo 857 pacientes que no tuvieron ningún evento neurológico posterior, 25 presentaron accidentes cerebrovasculares recurrentes y 30 un ataque isquémico transitorio. En cuanto a complicaciones el brazo del cierre demostró significativamente un aumento de

complicaciones respecto al brazo de tratamiento médico exclusivamente (3,2% frente al 0%) y de fibrilación auricular (5,7% frente a 0,7%) teniendo estas dos últimas estadísticas significativas, con una $p < 0,001$.

Hay una amplia distribución de puntuaciones RoPE en los participantes del estudio CLOSURE. Solamente el 14% de los participantes tenían una puntuación RoPE de 5, lo que indica que la probabilidad de presentar un accidente cerebrovascular mediado por el foramen ovale permeable es baja. Un tercio de los eventos neurológicos recurrentes se presentaron dentro de este grupo de participantes, lo que apoya la idea de que una parte importante de los eventos recurrentes probablemente no tengan relación con el foramen ovale permeable. (11)

Como conclusión, los resultados del estudio CLOSURE no han sido estadísticamente significativos en cuanto a que es mejor el cierre percutáneo del foramen ovale permeable más terapia médica vs terapia médica aislada para la prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes o AIT.

RESPECT (14)(15)

El ensayo RESPECT, realizado en 2013, comparó la prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes con cierre percutáneo del foramen ovale permeable (con el dispositivo AMPLATZER) frente a la terapia médica (uso de ácido acetilsalicílico o Warfarina o Clopidogrel o Ac. acetilsalicílico junto a dipiridamol). El estudio incluyó 980 pacientes entre 18 y 60 años con accidente cerebrovascular criptogénico con foramen ovale permeable comprobado mediante ecografía transesofágica, realizándose un seguimiento de 2,1 años. El ensayo fue abierto, randomizado, multicéntrico con adjudicación ciega en la que la elección de la terapia médica estaba a elección del neurólogo. El análisis por intención de tratar mostró una disminución del 51% la recurrencia del accidente cerebrovascular en el grupo de cierre frente al grupo de tratamiento médico, siendo la diferencia no significativa (0,7% frente 1,4%) con una $p = 0,08$ por lo que no alcanzó significación estadística.

PC-TRIAL(16)

El ensayo PC, realizado en 2013, comparó la eficacia del cierre percutáneo del foramen ovale permeable con el tratamiento médico en pacientes con una embolia paradójica. Es un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto con adjudicación ciega de los resultados. Participaron 414 pacientes menores de 60 años que presentaron un accidente cerebrovascular criptogénico, un ataque isquémico transitorio con imágenes cerebrales patológicas y pacientes con evento tromboembólico periférico, todos ellos con presencia de foramen ovale permeable objetivable en ecografía transesofágica. Se les realizó un seguimiento de 4 años.

En el brazo del cierre se empleó el dispositivo AMPLATZER y en el brazo de terapia médica se realizó tratamiento con un antiagregante o con un anticoagulante oral.

Se tomó como “endpoint” del estudio:

- Muerte
- Accidente cerebrovascular no mortal
- Ataque isquémico transitorio

- Embolia periférica

A los 4 años el ensayo no demostró una ventaja estadísticamente significativa a favor del cierre del FOP teniendo en cuenta los distintos puntos finales primarios (3,4% frente 5,2%) con una $p=0,34$. Además no hubo una superioridad estadística en la tasa de accidentes cerebrovasculares no fatales (0,5% frente 2,4%) con una $p=0,14$ ni en ataque isquémico transitorio (2,5% frente 3,3%) con una $p=0,56$.

En lo referente a la incidencia de fibrilación auricular, no objetivamos un aumento estadísticamente significativo tras el cierre (2,5% frente a 1%) con una $p=0,16$. Del mismo modo que no encontramos trombosis u otros efectos adversos atribuibles al dispositivo.

Las mayores limitaciones del ensayo PC fueron:

- La poca potencia estadística que posee debido a su propensión a presentar errores tipo II.
- Es un estudio diferente a los otros estudios ya que ha incluido pacientes con embolias sistémicas no cerebrales.
- Los AIT tienen un componente demasiado subjetivo. Existe la duda de que se pueda haber incluido como pacientes con AIT a pacientes que en verdad presentan un episodio de aura migrañosa.

Tanto CLOSURE como PC tuvieron en cuenta AIT tanto como de criterio de inclusión como de “endpoint”. (13)

GORE REDUCE (17)

El ensayo Gore REDUCE, realizado en el año 2017, comparó la prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes con cierre percutáneo del foramen ovale permeable (mediante dos tipos de dispositivos de la misma familia: Horex o Cardioform de Gore) asociado a terapia antiplaquetaria frente a terapia médica mediante antiagregación de forma exclusiva. El estudio fue realizado en 63 centros de 5 países distintos: EEUU, Canadá, Reino Unido, Noruega y Suecia.

Se trata de un ensayo aleatorizado, multicéntrico abierto con adjudicación ciega de los resultados en el que se incluyeron 664 pacientes con una edad comprendida entre 18 y 59 años con un accidente cerebrovascular criptogénico reciente que además presentaban foramen ovale permeable documentado mediante un estudio de burbujas con ecografía transesofágica. Fueron seguidos durante un periodo medio de 3,2 años. Los pacientes fueron aleatorizados con una proporción 2:1 en la asignación de cierre percutáneo junto a tratamiento antiplaquetario y tratamiento médico aislado respectivamente.

Para poder hablar de ictus criptogénico e inscribir a los pacientes en el estudio, se descartaron causas reconocibles:

- Aterosclerosis de vaso grande.
- Enfermedad de vaso pequeño manifestado como ictus lacunar.
- Causas cardioembólicas conocidas como son la fibrilación auricular, los trastornos de hipercoagulabilidad que requieren de tratamiento anticoagulante y la disección arterial.

También se excluyeron a aquellos con fuertes factores de riesgo para provocar accidentes cerebrovasculares por otros mecanismos como fueron:

- Hipertensión arterial no controlada
- Diabetes Mellitus no controlada
- Enfermedad autoinmune
- Historia de uso de drogas o alcohol de forma reciente

Para poder descartar todos estos aspectos, se llevó a cabo un estudio extenso de imágenes cerebrales mediante el uso de ecografía, TC, angiografía por RM y/o angiografía por catéter.

El ensayo demostró una menor frecuencia de accidente cerebrovascular isquémico recurrente en el grupo del cierre que en el grupo del tratamiento médico exclusivamente (1,4% 6 de 411 pacientes frente a 5,4% 12 de 223 pacientes) con una $p=0,002$.

Obtenemos una NNT de 21 pacientes que hay que tratar para prevenir un accidente cerebrovascular recurrente en 2 años.

Hay una menor tasa de infartos confirmados mediante imágenes cerebrales en el brazo del cierre que en el tratamiento antiplaquetario (5,7% frente a 11,3%) con una $p=0,04$.

En lo referente a eventos adversos graves, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el brazo de cierre y el grupo de terapia médica, con una $p>0,10$.

En cuanto a la fibrilación auricular, se ha observado un mayor número de casos en el brazo del cierre (6,6% frente a 4%), presentando significación estadística con una $p=0,001$. De los pacientes a los que se les ha demostrado que presentaron fibrilación auricular, el 59% resolvieron esta situación dos semanas después del tratamiento. Además, en la mayoría de los casos (83%), se resolvió en los 45 días siguientes al cierre. De los 29 casos que presentaron fibrilación auricular o flutter en el brazo del cierre, solo uno ha presentado un accidente cerebrovascular recurrente. (18)

En este estudio, se observó una fuerte reducción del riesgo absoluto de accidentes cerebrovasculares isquémicos recurrentes a pesar de la inclusión de pacientes con foramen ovale permeable de menor riesgo anatómico.

Por lo tanto, el cierre del foramen ovale permeable puede ser beneficioso en la prevención secundaria del accidente cerebrovascular criptogénico independientemente de las características anatómicas del foramen ovale permeable. (19)

RESPECT LARGA DURACIÓN(15)

El ensayo RESPECT de larga duración realizado en 2017 es una continuación del estudio RESPECT de 2013. Fue el estudio más importante en cuanto al número de participantes, contando con 980 pacientes. Se llevó a cabo un seguimiento de 5,9 años y se observó un mayor número de eventos en el brazo de la terapia médica que en el del cierre. Los resultados mostraron que el riesgo de recurrencia de un accidente cerebrovascular se redujo en un 45% en el brazo del cierre, lo presentaron 18 de 499 pacientes en el grupo de cierre (3,6%) frente a 28 de 481 pacientes en el grupo del tratamiento médico (5,1%) alcanzando los datos apenas la significación estadística con una $p=0,046$, a diferencia del primer análisis RESPECT en la que obtuvimos una $p=0,08$. El NNT se calculó como que hay que tratar 42 pacientes en 5 años para prevenir un accidente cerebrovascular

recurrente. En el análisis por intención de tratar, se encontró un accidente cerebrovascular recurrente en 18 pacientes en el grupo del cierre y en 28 pacientes en el grupo de la terapia médica.

En el análisis por subgrupos del ensayo RESPECT, la eficacia del cierre para la prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes se vio que era mayor en aquellos pacientes con ciertas características ecográficas: presencia de un aneurisma del septo auricular y/o una derivación grande derecha-izquierda. Se consideró estadísticamente significativo el cierre frente a la terapia con antiagregantes, pero no hubo significación estadística frente al tratamiento con anticoagulación oral.

Los efectos adversos relacionados con procedimientos o con dispositivos ocurrieron en el 4,2% de los pacientes del grupo del cierre.

¿Cuál es la causa de que el seguimiento prolongado haya pasado a considerar los resultados obtenidos como estadísticamente significativos? Los datos de seguimiento a los 2 años favorecieron numéricamente al cierre del foramen ovale permeable pero no presentaron significación estadística. Si la tendencia fuera real, cuanto más tiempo y eventos tuviésemos más se favorecería el cierre percutáneo. (17)

A diferencia de los ensayos CLOSE y Gore REDUCE, ordenaron la exclusión de pacientes que presentaban causas identificables de accidente cerebrovascular diferentes al foramen ovale permeable como enfermedad aterosclerótica, enfermedad intracraneal de arteria pequeña, coagulopatías y otras etiologías alternativas del tromboembolismo. (15)

CLOSE (20)

El ensayo clínico CLOSE, realizado en 2017 en Europa, se trató de un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto con adjudicación ciega de los resultados. Se incluyeron a 663 pacientes entre 16 y 60 años que se les había atribuido recientemente un foramen ovale permeable, con un seguimiento de 5,3 años. A diferencia de los estudios anteriores, solamente se incluyeron aquellos pacientes que presentaban un foramen ovale permeable de alto riesgo incluyendo en esta definición la presencia de aneurisma del septo auricular y/o derivación importante derecha-izquierda. El ensayo incluyó 3 brazos divididos en una proporción de 1:1:1 asignados al azar entre los tres grupos:

- Cierre del foramen ovale permeable + tratamiento antiplaquetario doble durante 3 meses y posteriormente solo con monoterapia. En este estudio se utilizaron 11 dispositivos de cierre diferentes, elegidos a discreción de los operadores.
- Tratamiento antiplaquetario exclusivo mediante clopidogrel más aspirina.
- Tratamiento con un anticoagulante oral exclusivo. Este se aleatorizó entre antagonistas de la vitamina k y anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina k.

Se compararon los tres brazos 2 a 2 de tal forma que se comparó el cierre más tratamiento antiplaquetario (n=238) con el tratamiento antiplaquetario exclusivo (n=235) y por otro lado el tratamiento antiplaquetario exclusivo (n=187) con el tratamiento con anticoagulación oral (n=174). Aquellos pacientes que presentaban

contraindicación para la toma de anticoagulantes orales (129 pacientes), se les asignó al azar entre el grupo de cierre y el grupo de tratamiento antiplaquetario. Aquellos que presentaban contraindicación para el cierre (10 pacientes) fueron distribuidos al azar entre el grupo de tratamiento antiplaquetario y el grupo de tratamiento anticoagulante. A los dos años de seguimiento, en la comparación del brazo de cierre con el tratamiento médico, se observó una menor tasa de accidentes cerebrovasculares recurrentes en el primer grupo, no presentándose ningún derrame cerebral, con significación estadística obteniendo una $p < 0,001$.

Este ensayo además comparó el brazo de tratamiento con anticoagulantes orales con el brazo de tratamiento antiplaquetario. Se vio una recurrencia de accidente cerebrovascular de 3/187 (1,6%) en el brazo de anticoagulación oral y de 7/174 (4%) en el brazo de tratamiento antiplaquetario. Por lo tanto, hay una tendencia a favor del tratamiento anticoagulante por encima del antiplaquetario a pesar de que este no haya demostrado significación estadística. (13)

Como se constató en el estudio realizado a los 2 años, al acabar el seguimiento de 5,3 años, no se observaron accidentes cerebrovasculares recurrentes en el grupo del cierre, pero en el grupo de tratamiento médico, 14 de los 235 pacientes (5,9%) los han presentado. El estudio presentó una NNT de 5 pacientes que hay que tratar en 5 años para reducir 1 accidente cerebrovascular recurrente. Lo que se encontró fue una mayor tasa de fibrilación auricular en el brazo del dispositivo (4,6% en el brazo de cierre frente a 0,9% en el brazo de tratamiento antiplaquetario) con una $p = 0,02$. Tras la implantación del dispositivo hubo 11 casos de fibrilación auricular. 10 de ellos (91%) aparecieron en el primer mes tras procedimiento, sin presentar recurrencias durante una mediana de seguimiento de 4,4 años. Tras una mediana de 6 meses postintervención, a un 70% de los pacientes se les retiraron los anticoagulantes orales. (21)(22)

En el ensayo CLOSE, la inclusión de forma más estricta de pacientes dificultó el reclutamiento, pero acaba generando una mejor prueba. Se confirmaron los datos de seguimiento temprano y a largo plazo del ensayo RESPECT, donde se defiende que el cierre percutáneo del foramen ovale permeable reduce los accidentes cerebrovasculares recurrentes en aquellos pacientes que presentan un accidente cerebrovascular criptogénico con unas características ecográficas concretas: presencia de aneurisma del tabique auricular o la presencia de una derivación grande derecha-izquierda. (13)(19)

DEFENSE-PFO (23)

El ensayo DEFENSE-PFO, realizado en Corea del Sur en 2018, comparó la prevención de accidentes cerebrovasculares recurrentes entre el brazo del cierre percutáneo del foramen ovale permeable y el brazo de terapia médica. Se identificaron 450 pacientes que presentaron un accidente cerebrovascular criptogénico con foramen ovale permeable demostrado por ecografía, pero de estos 450 solamente 120 fueron considerados de alto riesgo. Por tanto, en el ensayo participaron 120 pacientes que presentaron un accidente cerebrovascular criptogénico con la presencia de foramen ovale permeable de características de alto riesgo:

- Aneurisma del septo auricular.
- Hipermovilidad.

- Grande tamaño.

Se les asignó al azar en una proporción 1:1 entre el grupo del cierre del foramen ovale permeable con el oclisor Amplatzer y la terapia médica, con una distribución no aleatoria entre warfarina y tratamiento antiplaquetario, ya que los pacientes podían tratarse con una u otra. Al principio el 25% de los pacientes fueron tratados con warfarina.

El “endpoint” fue un compuesto de accidente cerebrovascular, muerte vascular o hemorragia (criterios TIMI).

Tras un seguimiento medio de 2,8 años, en la cohorte de intención de tratar, no se produjo ningún evento del “endpoint” en el grupo de cierre de FOP más tratamiento médico, mientras que el “endpoint” se presentó en 6 de 60 pacientes en el grupo de solo administración (tasa de eventos a los 2 años fue de 12,9%), alcanzando la significación estadística con una $p=0,023$. Se obtuvo una NNT de 10 pacientes que hay que tratar con el cierre percutáneo para evitar un accidente cerebrovascular recurrente en 2 años.

El objetivo inicial del estudio era incluir a 210 pacientes, pero debido al efecto beneficioso del cierre se canceló antes la inscripción llegando solo a 120 pacientes. Además, en cuanto al tiempo, el ensayo fue interrumpido de forma prematura. Como consecuencia, el estudio presentó poca potencia, sin embargo, corroboró los resultados publicados previamente de los ensayos RESPECT, Gore REDUCE y CLOSE.(18)

Si tomamos en conjunto en ensayo CLOSE y DEFENSE-PFO, los cuales presentan unos resultados parecidos, sumamos un total de 900 pacientes por cada año de seguimiento y no tenemos ninguno con accidente cerebrovascular recurrente en el brazo del cierre. Esto se consiguió por la inclusión selectiva de pacientes con características de alto riesgo.

Sería importante no interpretar los hallazgos de este ensayo como indicativos de que solamente pacientes con características anatómicas de foramen ovale permeable de alto riesgo deban realizar el cierre. Como se vio en el ensayo Gore REDUCE, a pesar de que se incluyeron pacientes que no tenían características de alto riesgo, hubo una reducción del 4% del riesgo absoluto de presentar un accidente cerebrovascular recurrente.

Se debe clarificar el hecho de que el cierre del foramen ovale permeable puede ser beneficioso en la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares criptogénicos, independientemente de las características anatómicas. (18,19)

META-ANÁLISIS

Un meta-análisis sobre los datos obtenidos de los 3 primeros ensayos, CLOSURE, PC y RESPECT, indicaba que, sin importar el dispositivo utilizado, el cierre del foramen ovale permeable resultaba eficaz en la prevención de enfermedades cerebrovasculares recurrentes bien en forma de ictus o de AIT pudiendo reducir el riesgo total de eventos neurológicos (HR: 0,58; $p= 0,0043$). En otros meta-análisis que solo incluían datos de ensayos con el mismo dispositivo de cierre, PC y RESPECT, indican una posible reducción aún mayor (HR:0,67).

En 2017 se publicó un meta-análisis que incluía los datos de los pacientes de 5 ensayos realizados hasta la fecha, con una muestra cercana a los 3500 pacientes. Este confirmó que el cierre percutáneo del foramen ovale permeable en pacientes con un ictus criptogénico, reduce el riesgo de recurrencia de ictus frente al tratamiento médico aislado. A pesar de que parecía que con el cierre aumentaba el riesgo de fibrilación auricular, este riesgo no resultó significativo en estudios como PC y RESPECT lo cual ha hecho que se vea el cierre más seguro en este sentido. (24–26)

3. MIGRAÑA Y FORAMEN OVALE PERMEABLE

Además del objetivo de cierre previamente comentado, se están llevando a cabo otras investigaciones para saber si es beneficioso o no el cierre del foramen ovale permeable en otras situaciones clínicas como es el caso de la migraña.

Ante las hipótesis que sugieren una relación entre el paso de sustancias vasoactivas por el foramen ovale permeable y la migraña con aura, se llevó a cabo el ensayo PREMIUM. (27,28)

Este ensayo fue una investigación prospectiva y aleatorizada que buscaba relacionar la disminución del dolor de cabeza con el cierre percutáneo del foramen ovale permeable mediante el dispositivo AMPLATZER. Debido a los riesgos de someterse al cierre, se limitó la incorporación al estudio a pacientes que, tras haber probado al menos 3 tratamientos médicos preventivos diferentes, siguieron experimentando de 6 a 14 días al mes episodios migrañosos.

PREMIUM tenía como objetivo una tasa de respuesta que significase una disminución del 50% los ataques de migraña en los 10-12 primeros meses, obteniéndose una disminución del 38,5% en el brazo del cierre y del 32% en el grupo control, no alcanzando significación estadística, con una $p=0,32$. Con estos datos se concluyó que el cierre del foramen ovale permeable no redujo significativamente la frecuencia de dolores de cabeza en pacientes con migraña refractarios a múltiples terapias médicas.

A pesar de que en los estudios anteriores se ha sugerido que el aura prominente es un factor predictivo de la disminución de eventos migrañosos tras el cierre del foramen ovale permeable, actualmente, esta técnica no se puede considerar una terapia alternativa para los pacientes con migraña refractaria, pero podría llegar a ser una terapia importante para algunos casos concretos. Las futuras investigaciones deben tratar de identificar a aquellas personas con unas características específicas que provoquen una mejor respuesta al cierre. (29,30)

EL MANEJO DEL ICTUS CRIPTOGÉNICO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA (HUMV)

El protocolo de diagnóstico y manejo del ictus criptogénico en HUMV es similar al realizado en cualquier otro hospital de tercer nivel. La metodología para el diagnóstico se ha ido desarrollando a lo largo de los años, y actualmente lo podemos resumir como: Una vez conocido que en el paciente no presenta aterosclerosis o causas cardíacas embolígenas que justifiquen el ictus y demostrada la presencia de clínica cortical, lo que descarta que el paciente presente un ictus de tipo lacunar, se llevan a cabo las siguientes pruebas:

- ☑ Anamnesis FRCV
- ☑ Analítica: Función renal, Iones, B12, Ac. Fólico, homocisteína, Perfil lipídico, TSH, T4, VSG, PCR, Elemental y sedimento, Microalbuminuria, HbA1c.
- ☑ Hemograma y coagulación básica.
- ☑ Inmunología: ANAs, ANCAs, Ro/La, FR, Antifosfolípido.
- ☑ Microbiología: VIH, VHC, Lues, Borrelia.
- ☑ TC/RM cerebral
- ☑ Estudio de los troncos supraaórticos incluyendo el arco aórtico por eco/TC/RM
- ☑ ECG
- ☑ Monitorización durante su estancia en la unidad de alta resolución hospitalaria (UARH) al menos 48h y en aquellos casos en los que se puede sospechar la presencia de FA, como en personas mayores de 60 años, se puede monitorizar con un Holter.
- ☑ Ecografía transtorácica +/- Ecografía transesofágica
- ☑ Ecografía transesofágica 3D

Cuando tras realizar el TC/RM vemos que el paciente presenta un ictus cortical y el resto de las pruebas son normales o no indicativas de una causa concreta y además objetivamos la presencia de foramen ovale permeable, sospechamos que el foramen ovale permeable pudo favorecer la aparición de este ictus. La presencia del foramen ovale permeable no implica que este haya sido el mecanismo causante del ictus si no que es un factor de riesgo más. Por tanto, hay que valorar según las características del paciente si es un candidato a cierre, y de esta forma eliminar este factor de riesgo, o no. Si finalmente se opta por la decisión de cerrar, en los últimos años en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla se realiza una **ecografía transesofágica 3D** previa al tratamiento.

OBJETIVOS/HIPOTESIS DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, cuyo objetivo es conocer y analizar la experiencia en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en aquellos pacientes a los que se les ha realizado un cierre percutáneo del foramen ovale permeable, en el periodo comprendido entre 2004 y el momento actual, con el fin de conocer los siguientes datos:

- Cuáles son las Indicaciones del procedimiento
- Cuál es la Tasa de éxito y las complicaciones agudas
- Cuáles son los resultados en el seguimiento
- Detectar los posibles cambios evolutivos incorporados a la luz de la información científica adquirida en este periodo
- Comparación con los resultados reportadas en la literatura

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis de carácter retrospectivo al grupo de pacientes, a los que se decidió realizar cierre percutáneo del foramen ovale permeable, en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla en el periodo comprendido entre 2004 y 2019.

El método empleado ha sido la **extracción de datos** de la base de datos del HUMV **por medio del Visor Corporativo**, siendo facilitados los números de historia clínica por el servicio de hemodinámica del hospital.

Tenemos una muestra de 25 pacientes, de los cuales 3 no se han podido recuperar la información necesaria, quedando una muestra de 22 pacientes.

Como variables del estudio se han utilizado:

- ☑ Edad y sexo del paciente.
- ☑ Presencia de vasculopatía en el momento de la intervención: IAM, aterosclerosis aórtica o arteriopatía periférica.
- ☑ Accidente cerebrovascular agudo, AIT o tromboembolismos previos.
- ☑ Diabetes mellitus, HTA, dislipemia previo al cierre.
- ☑ IC o disfunción del ventrículo izquierdo previos al cierre.
- ☑ Valvulopatías y arritmias previas al cierre.
- ☑ Migrañas antes del tratamiento
- ☑ Tabaco: saber si fumaba o no, o si es exfumador.
- ☑ Conocer el RoPE de cada paciente.
- ☑ Pruebas realizadas: Holter, electrocardiograma (ECG), ETT, ETE 2D, ETE 3D, AngioTC, AngioRM, estudio de troncos supraaórticos.
- ☑ Alteraciones anatómicas a nivel cardiaco: Aneurisma septo auricular (ASA), Red Chiari.
- ☑ Seguimiento: Fechas de intervención, días de seguimiento, recidivas y complicaciones.

RESULTADOS

1. Intervenciones de cierre de FOP realizadas en el HUMV

Desde que se llevó a cabo la primera implantación de un dispositivo de cierre del foramen ovale permeable en 2004, hasta el día 8/5/2019, se llevaron a cabo 22 intervenciones. Teniendo en cuenta las intervenciones realizadas en estos 15 años, obtenemos una media de 1,446 intervenciones por año. Inicialmente el tratamiento era más experimental ya que aún no había investigaciones científicas que apoyasen el beneficio de este tratamiento respecto al tratamiento médico. Con el paso de los años y la aparición de los distintos ensayos, las características de inclusión de estos pacientes se fueron haciendo mas estrictas, seleccionando más a aquellos pacientes candidatos a este tratamiento.

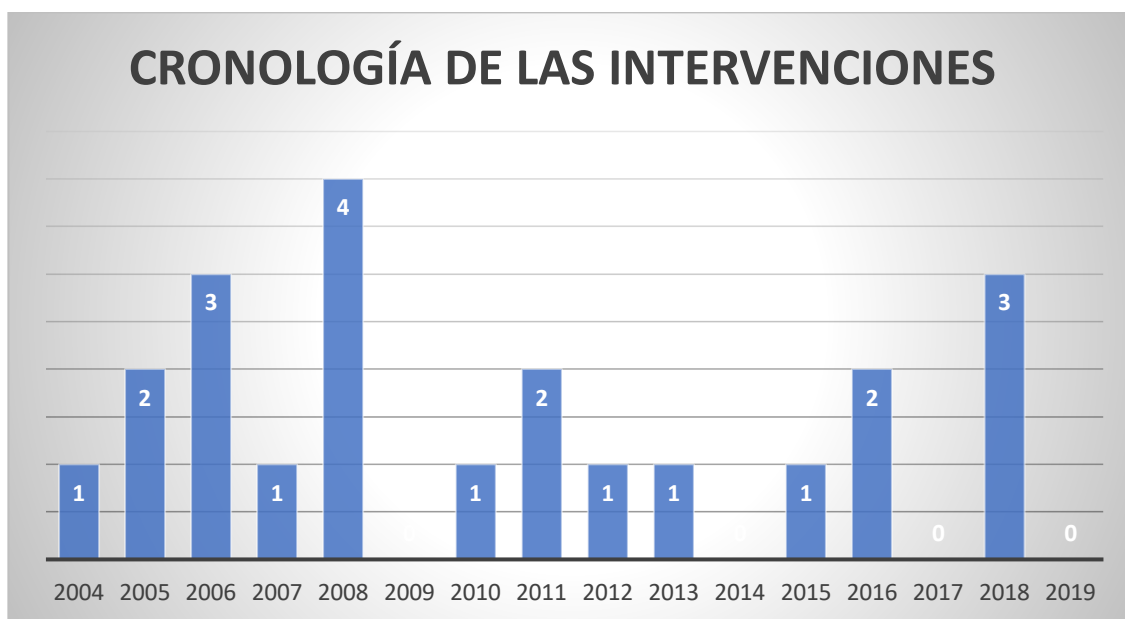


Figura 6: Realización de cierre del foramen ovale permeable por años.

2. Datos demográficos de los pacientes.

Características		N=22	
Edad (media de edad \pm 2 veces la desviación estándar)		48 \pm 22,62	
Sexo		%	
	<i>Varones</i>	10	45,45
	<i>Mujeres</i>	12	54,55
Historia Médica		nº	sí %
	<i>Diabetes Mellitus</i>	1	4,55
	<i>Hipertensión</i>	8	36,36
	<i>Dislipemia</i>	7	31,82
	<i>Fumadores</i>	5	22,73
	<i>Actuales</i>	5	22,73
	<i>Exfumadores</i>	7	31,82
	<i>IC/Disfunción VI</i>	1	4,55
	<i>Arritmias (FA)</i>	1	4,55
	<i>Valvulopatías</i>	5	22,73
	<i>Vasculopatías (IAN; Ateroesclerosis aórtica o arteriopatía periférica)</i>	7	31,82
	<i>ACVA o AIT previos</i>	16	72,73
	<i>Migraña</i>	3	13,64
	<i>Aneurisma septoauricular (ASA)</i>	11	50,00
	<i>Red Chiari</i>	3	13,64
Seguimiento (media \pm 2 veces la desviación estándar)		5,5 \pm 8,92	

Figura 7: Características demográficas de la población a estudio.

2.1 Edad y sexo

De los 22 casos, 10 han sido hombres y 12 mujeres. En cuanto a la edad de cierre, la edad media es de $42,2 \pm 2$ DE (11,31) años y una mediana de 46,5 años. Si contabilizamos el número de cierre mirando la edad por décadas, observamos un aumento de las intervenciones en los grupos de edad comprendidos entre los 30 y los 60 años siendo la mayor parte en la década de los 40 con un total de 7 intervenciones.

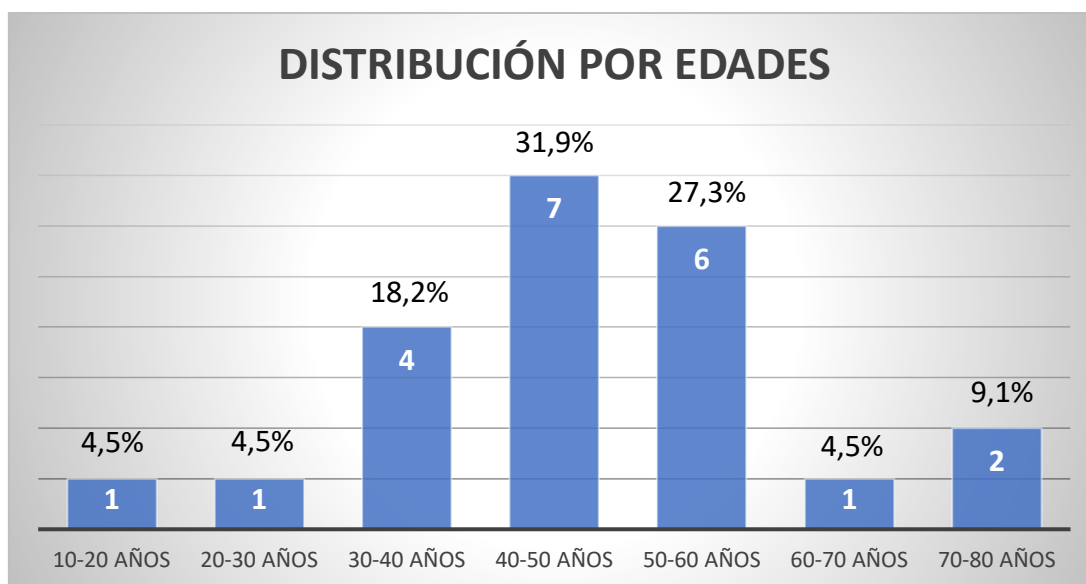


Figura 8: Distribución por edades del cierre percutáneo del FOP.

2.2 Antecedentes personales

Dentro de los antecedentes personales de los pacientes analizados, se estudió si presentaban o no factores de riesgo cardiovascular, en concreto hipertensión arterial, diabetes y dislipemias. También se comprobó si estos pacientes eran fumadores o no fumadores y si presentaban vasculopatías, insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo, valvulopatías, arritmias y migraña.

Factores de riesgo cardiovascular

Se analizaron cuantos pacientes presentaban factores de riesgo cardiovascular incluyendo como estos: diabetes, hipertensión arterial y dislipemias.

Diabetes	Solamente un paciente presentaba diabetes en el momento de la intervención. En contra 21 pacientes no la presentaban.
Hipertensión	Había un total de 8 pacientes con hipertensión arterial frente a 14 que no la presentaban.
Dislipemias	7 de los pacientes tenían dislipemia, frente a 15 que no la presentaban

Si analizamos en conjunto estos tres factores, observamos que 10 de los 22 pacientes no presentaban ningún factor de riesgo cardiovascular (45,5%) y 12 de ellos si que presentaban uno, dos o los tres factores de riesgo analizados (54,5%).

Observando la muestra, vemos que hay un porcentaje similar de pacientes con HTA (36,4%) y dislipemia (31,8%), siendo la diferencia más importante al compararlo con el porcentaje de diabéticos (4,5%).

Tabaco

Distinguimos a aquellos pacientes que eran fumadores activos de aquellos que no lo eran. En el primer grupo, 5 de los 22 pacientes eran fumadores. En el segundo grupo, 17 de los 22 pacientes no eran fumadores. Dentro de este último, hay que hacer la aclaración de que a pesar de que había 17 pacientes que no fumaban en el momento de la intervención, 7 de ellos eran exfumadores.

Alteraciones funcionales o anatómicas cardíacas

En este apartado incluimos a aquellos pacientes que presentaban insuficiencia cardíaca o disfunción del ventrículo izquierdo y a aquellos que tenían alguna valvulopatía de cualquier tipo.

Analizando la primera variable solamente encontramos un caso que padeciese de insuficiencia cardíaca/disfunción del ventrículo izquierdo (4,5%), frente a los 21 restantes que no padecían ninguna de estas alteraciones.

En cuanto a la presencia de valvulopatías, 5 de los 22 pacientes presentaban algún tipo de alteración valvular (22,7%) y los 17 restantes no tenían dichas alteraciones.

Alteraciones del ritmo

En el apartado de alteraciones del ritmo, se ha valorado el hallazgo previo de fibrilación auricular (FA) en el paciente.

Solamente un paciente presentaba como antecedente conocido FA (4,5%), mientras a los 21 restantes no se les conoce el antecedente de esta alteración del ritmo cardíaco.

Vasculopatías

Con el fin de conocer si este grupo de pacientes había tendencia a presentar problemas relacionados con la obstrucción del flujo sanguíneo. Por ello, en este grupo incluimos a aquellos pacientes que previo a la intervención habían padecido uno o más infartos agudos de miocardio (IAM), y/o presentaban aterosclerosis aórtica o arteriopatía periférica.

De la muestra estudiada, 7 de los 22 tenían antecedentes de este tipo (31,8%), frente a los 15 que nunca habían presentado ninguna patología de este tipo.

Migraña

Se decidió añadir la migraña como variable a estudiar, debido a las hipótesis que se están planteando sobre el papel del foramen ovale permeable en la migraña. A pesar de que actualmente no hay evidencia científica de que el cierre del foramen ovale permeable mejore la clínica y frecuencia de la migraña refractaria al tratamiento médico, se podían haber dado casos de cierre por esta patología. De los 22 pacientes analizados, 3 presentaban cuadros migrañosos. En cambio, en la información obtenida de los 19 restantes no estaba indicado que los padeciesen.

FOP de alto riesgo

Se han definido como pacientes con FOP de características de alto riesgo a aquellos con foramen ovale permeable que presenten además aneurisma del septo auricular (ASA) y/o presencia de red de Chiari. Debido a esto, se decidió investigar sobre estas dos características en el estudio.

- **Aneurisma del septo auricular:** de los 22 pacientes, 11 presentaban ASA (50%) y 11 no lo presentaban.
- **Red de Chiari:** en este caso, solamente se les encontró a 3 de los 22 pacientes (13,6%). Por el contrario, 19 no mostraban signos de presentar red de Chiari.

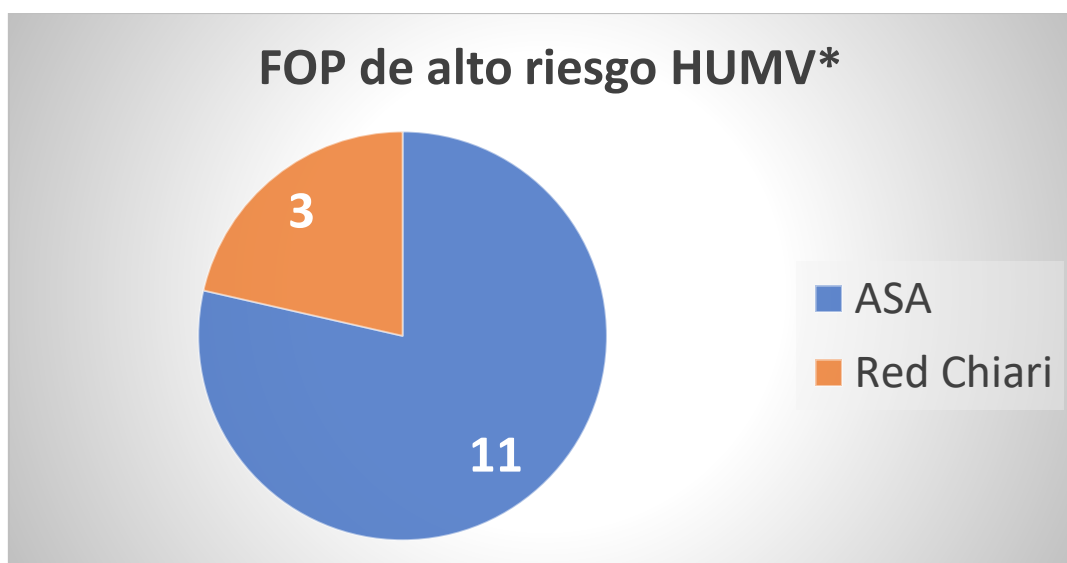


Figura 9: Foramen ovale permeable con características de alto riesgo en la muestra del HUMV.

*Definido como 1) ASA 2) Red Chiari

3. Indicación de cierre

Al analizar los datos recogidos, vemos que 16 de los 22 casos fueron tratados tras sufrir bien un ictus o un ataque isquémico transitorio (73%). De estos 16 casos, 2 presentaron ictus lacunares y uno de estos dos también ataques isquémicos transitorios.

De los 6 casos que se cerraron sin clínica vascular a nivel cerebral tenemos distintas patologías: 2 de ellos han sido cerrados por presentar síndrome platipnea-ortodeoxia (9%), 1 caso fue cerrado por migraña (4,5%), 1 caso en el contexto de una insuficiencia tricuspídea por afectación carcinoide (4,5%) y los 2 restantes por presentar embolismos paradójicos en extremidades inferiores (9%).

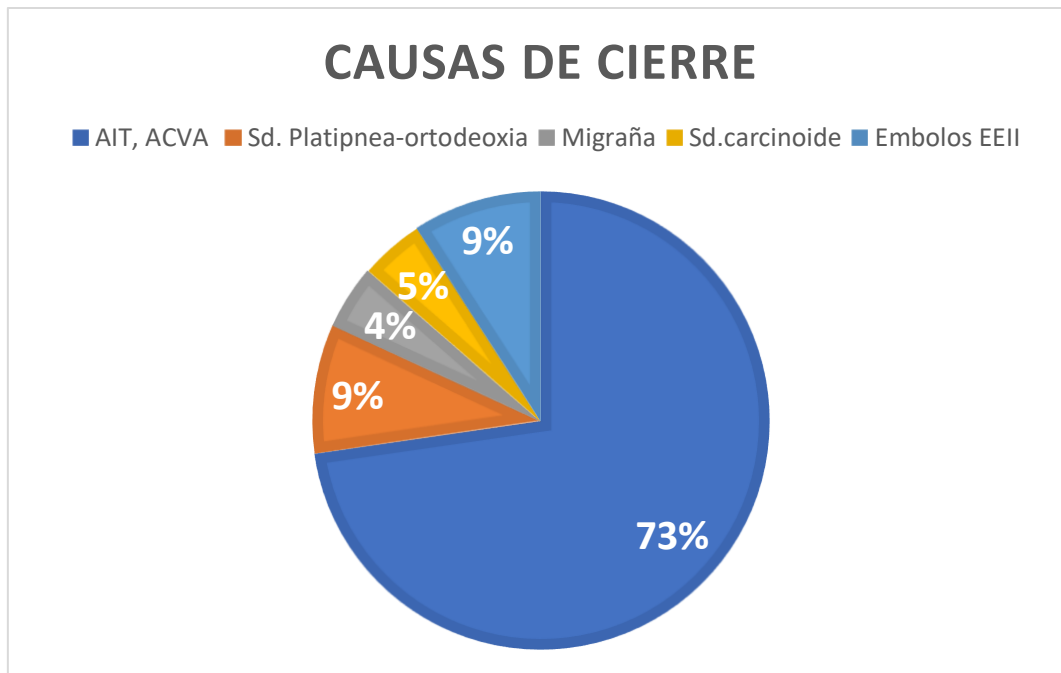


Figura 10: Indicación del foramen ovale permeable.

4. Aplicación escala RoPE a nuestra muestra

Como previamente se ha comentado, esta escala es una forma de medir el riesgo de embolia paradójica. Sobre un total de 10 puntos, vamos restando 1 punto por cada una de las variables no relacionadas con la edad: diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, AIT o accidente cerebrovascular previo y pruebas de neuroimagen que demuestren la presencia de accidente cerebrovascular cortical. Además, por cada década completa a partir de los 20 años restaremos un punto. Cuánto más alto sea el resultado, la tasa de recurrencia de accidentes cerebrovasculares será menor y tiene mas posibilidades de ser atribuible al foramen ovale permeable.

Al analizar la base de datos obtenemos los siguientes datos:

- Ningún paciente con las puntuaciones: 2 y 9.
- Un paciente con las puntuaciones: 1,3,4,8 y 10.
- Tres pacientes con la puntuación 6.
- Cuatro pacientes con la puntuación 7.
- Diez pacientes con la puntuación 5.

En nuestra muestra, obtenemos una puntuación RoPE media de 5,5 con una mediana de 5. Hay que tener en cuenta que, a la hora de analizar los datos a aquellos pacientes exfumadores, los tomamos como no fumadores.

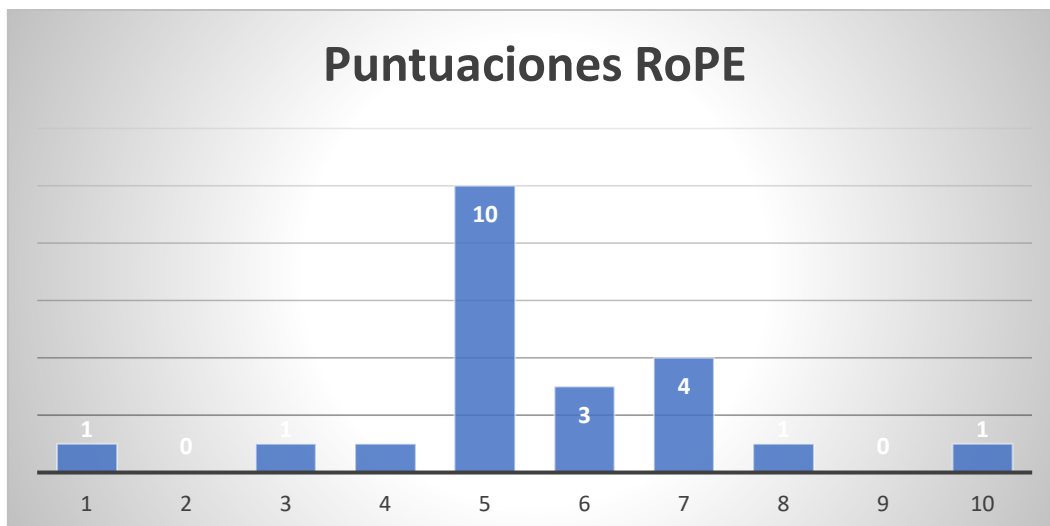


Figura 11: Puntuaciones RoPE en los pacientes del estudio.

5. Pruebas realizadas.

A estos pacientes se les ha realizado muchas de las pruebas antes comentadas. Se ha centrado el análisis en aquellas más importantes en la búsqueda de que el foramen ovale permeable como posible favorecedor de la clínica presentada.

Holter	Se le ha realizado a 5 de los 22 pacientes. Pero como comentamos previamente, a pesar de no haber realizado un holter de larga duración, todos los pacientes han estado monitorizados durante su ingreso.
ECG	Se le ha realizado al 100% de los pacientes.
ETT	Como primera prueba ecográfica a realizar, todos los pacientes fueron estudiados mediante ecografía transtorácica.
ETE	Se le ha realizado una ecografía transesofágica en 2 dimensiones a 20 de los 22 pacientes del estudio. Únicamente a 2 de los 22 no se les realizó.
ETE 3D	La ecografía en tres dimensiones cuando se empezaron a realizar este tipo de intervenciones no se podía disponer de ella en el HUMV. A partir de que se incorporó esta herramienta en el año 2007, se ha realizado a prácticamente todos los candidatos al tratamiento de cierre. Por ello a 11 de los 22 pacientes se les realizó y a los otros 11 no.

AngioTC	A 7 de los 22 pacientes se les realizó un AngioTC previo al cierre, frente a 15 de 22 que no se les llevo a cabo esta prueba. *
AngioRM	Al igual que con el AngioTC, a 7 de los 22 se les realizó esta prueba frente a los 15 de 22 que no se les llevo a cabo. *
Estudio de troncos supraaórticos	Se le ha realizado a 9 de los 22 pacientes.

*Si valoramos realización de alguna de las pruebas (AngioRM y AngioTC), vemos que a 10 de los 22 pacientes, no se les realizó ninguna de las dos pruebas diagnósticas.

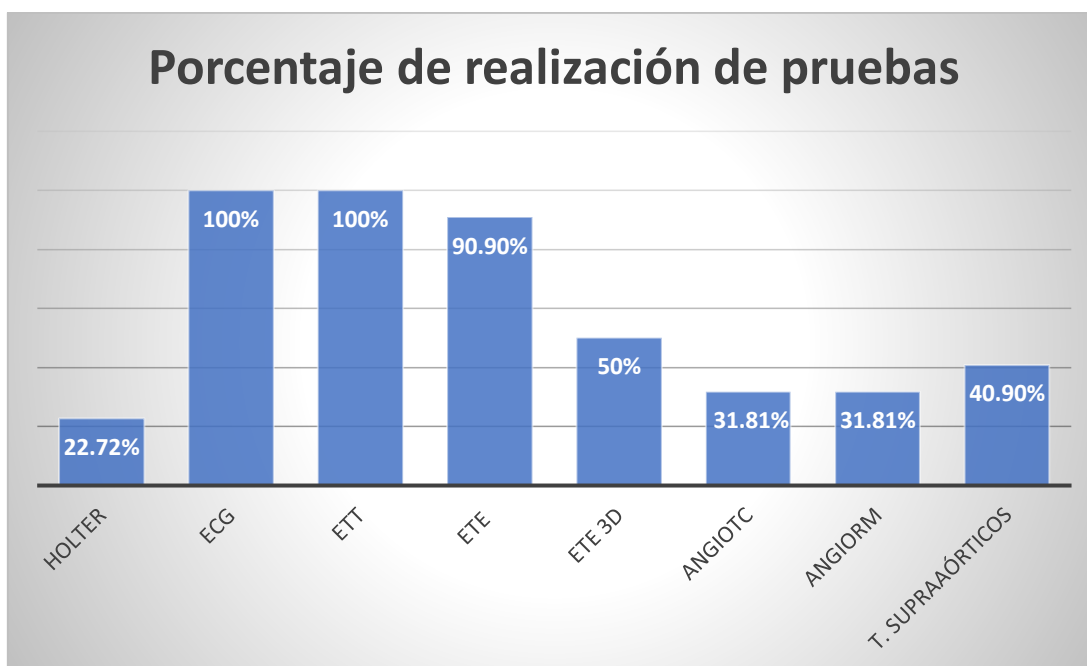


Figura 12: Porcentaje de pruebas realizadas en la muestra.

6. Seguimiento, recidiva y complicaciones.

De los 22 pacientes analizados, solamente tenemos datos evolutivos de 21. Esto se debe a que uno de los 22 casos, se le intentó cerrar el foramen ovale permeable, pero por dificultades técnicas durante la intervención, finalmente no se pudo realizar. En los 21 casos restantes, hasta el día final de recogida de datos, observamos que hay una media de seguimiento de $5,5 \pm 2DE$ (4.5) años y una mediana de seguimiento de 5,1 años.

Hay que tener en cuenta que, de los 21 casos, el seguimiento de 4 de los pacientes se perdió a los 2 días debido a que el HUMV era el hospital de referencia para este tipo de

operaciones y venían desde otras comunidades, quedando finalmente un seguimiento a largo plazo de 17 pacientes.

En este grupo de 17 pacientes, la media de seguimiento fue de $6,8 \pm 2DE$ (3,9) años y una mediana de seguimiento de 6,7 años.

En cuanto a las recidivas, ningún paciente hasta la fecha ha tenido una recurrencia. Lo mismo pasa con las complicaciones postintervención, donde no se recoge ninguna complicación relevante relacionada con dicho tratamiento.

DISCUSIÓN

La experiencia del HUMV en el cierre percutáneo de foramen ovale permeable comenzó hace 15 años (2004) y hasta el momento, se han realizado un total de 25 procedimientos. En este estudio se ha podido analizar con detalle 22 de estos procedimientos, puesto que, en los 3 restantes, la información era incompleta. Aunque la experiencia es relativamente corta, se pueden destacar los siguientes aspectos.

En primer lugar, aunque uno esperaría observar un aumento progresivo en el número de procedimientos, este no ha sido el caso. Al principio, tras la aparición de esta posibilidad terapéutica, hubo un aumento progresivo del número de intervenciones. Fue seguido de una disminución brusca, para terminar con lo que parece ser un aumento progresivo en los últimos años. Una posible explicación de este comportamiento sería la evidencia científica disponible. Aunque los primeros resultados negativos publicados son del 2012, ya existían algunas dudas en los años previos sobre la eficacia global de este procedimiento. Da la impresión de que, tras el auge inicial, la falta de resultados positivos en los ensayos clínicos fue el causante de la disminución del número de intervenciones en esos años. No sería hasta el 2017, cuando con la publicación del Gore REDUCE, los datos que favorecían el cierre transcatéter fueron estadísticamente significativos. Esto se confirmó con los siguientes ensayos publicados, así como con distintos metanálisis. En el año 2018, en el HUMV, podemos observar que vuelve a subir el número de intervenciones para cerrar el foramen ovale permeable, lo cual se puede deber a la aparición de estos resultados positivos.

Sin embargo, y a pesar de estos últimos resultados positivos, el previsible aumento de las intervenciones realizadas en el HUMV no ha llegado a producirse de forma pronunciada, posiblemente porque, al mismo tiempo, se han seguido criterios de inclusión más estrictos para llevar a cabo dicho procedimiento.

Los datos demográficos de la muestra del HUMV son similares a los hallados en los distintos ensayos realizados. En cuanto a la edad media a la que se realizó el cierre (42,2), si la comparamos con la reflejada en los estudios actuales (edad media < 50 años en todos los estudios), vemos que son edades similares por lo que podemos pronosticar una esperanza de vida larga tras el cierre en esta población. (31) Llama la atención que, aunque la edad media de la muestra es similar a la de los demás ensayos, hay una gran desviación. Se puede destacar la realización de esta intervención a dos pacientes con más de 70 años, uno de ellos con el diagnóstico de ictus criptogénico y el otro tras un embolismo en extremidad inferior. Es posible por tanto que los eventos de estos pacientes no fuesen realmente criptogénicos y que el hallazgo del foramen ovale permeable fuese una asociación casual.

Se ha detectado también algún caso que aparentemente no presentaba una indicación estándar para el cierre. En uno de los pacientes, que padeció un embolismo en extremidades inferiores, se decidió llevar a cabo el cierre a pesar de que se conocía que presentaba episodios de fibrilación auricular. Posiblemente, la causa del embolismo no tenía relación con el foramen ovale permeable y se podía haber beneficiado de un tratamiento médico, como anticoagulantes orales, en vez de someterse a una intervención quirúrgica y sus posibles complicaciones.

Aunque la evaluación de la migraña no es el principal objetivo de este estudio, y sabiendo que se pueden haber dado casos de cierre por esta causa, se analiza, obteniendo un total de 3 pacientes de la muestra que presentaban eventos migrañosos. Esto corresponde con un 13,6% del total de pacientes. Además, tenemos que tener en cuenta los ensayos aleatorios PREMIUM, los cuales declararon cierto beneficio, aunque no estadísticamente significativo, al cerrar el foramen ovale permeable en aquellos candidatos que sufren migraña, principalmente en aquellos que sus ataques son precedidos por aura. De todas formas, esto debe interpretarse con cierta cautela, ya que es difícil objetivar la gravedad y el número de ataques de migraña.(28)

Es importante hablar de las causas del cierre del foramen ovale permeable realizados en el HUMV. La mayor parte de los ensayos aleatorizados realizados relacionan los ACVA y su recurrencia con el cierre del foramen ovale permeable (ictus criptogénico atribuido a embolia paradójica), pero esta no es la única causa de cierre. En el HUMV, hemos encontrado hasta 5 causas distintas de cierre en los 22 casos analizados.

La indicación mas frecuente es en pacientes con antecedentes de ACVA y AIT, siendo el 73% de los casos. Este 73% corresponde a los 16 casos que tuvieron un ACVA previo, pero hubo dos de estos 16 casos que fueron debidos a ictus lacunares y uno de estos dos, además presentó un AIT previo. Con los últimos ensayos publicados, los cuales incorporan unos criterios de inclusión mas estrictos, vemos que no se incluyen a aquellos pacientes que no presenten clínica cortical, descartando así los ictus lacunares, además de descartar los AIT. Estos últimos solo fueron incorporados en los ensayos CLOSURE y PC. Si comparamos los datos con CLOSURE, vemos que la muestra de este ensayo presenta un 28% de pacientes con un AIT previo y un 72% con un ACVA previo. En nuestra población solamente el 4,5% presentó un AIT y un 73% un ACVA previo.

En cuanto al cierre debido a otras patologías, podemos ver que casi 1/3 de los pacientes cerrados (28%) tenían una causa de cierre diferente al ictus criptogénico. Sabemos que un 9% fue debido al síndrome platipnea-ortodeoxia y otro 9% por la presencia de embolismos paradójicos en extremidades inferiores. Un caso de cierre fue por migraña. Según la literatura actual, no está indicado el cierre por este motivo. (28) El caso restante resulta difícil de interpretar, al tratarse de un paciente pluripatológico, con diversos factores de riesgo vasculares y con afectación carcinoide de la válvula tricúspide que desarrolló insuficiencia tricuspídea severa. Sin quedar muy claro a través de los registros el razonamiento clínico que condujo a la decisión de cierre del FOP, el hecho es que se consideró apropiado cerrar el foramen ovale permeable.

Actualmente, tenemos la posibilidad de cuantificar el riesgo de embolia paradójica por medio del estudio RoPE (8,9). En el HUMV, el valor RoPE medio fue de 5,5. Si lo comparamos con otros estudios realizados como CLOSURE, con un RoPE medio de 5, vemos que obtenemos un riesgo medio similar pero si comparamos con otros estudios realizados recientemente, como el “Long-Term Follow-Up Post-PFO Closure” (31), con un RoPE medio de 6,6, vemos que el riesgo de embolia paradójica en nuestra muestra es inferior. Hay que tomar con precaución estos datos porque la muestra analizada en el HUMV es mucho mas pequeña e incorpora causas del cierre percutáneo más diversas. De todas formas, vemos que la mayor parte de los datos se agrupan en los valores

comprendidos entre 5 y 7, lo que indica un riesgo moderado de embolia paradójica en estos pacientes.

La técnica de elección para la observación del foramen ovale permeable es la ecografía. Si analizamos la realización de esta técnica en la muestra, vemos que al 100% de los pacientes se les realiza una ETT. Antes del cierre, al 90,9% de los pacientes se les llevó a cabo una ETE, técnica precisa que nos aporta información sobre la gravedad de la derivación derecha izquierda y sobre ciertos elementos anatómicos que pueden alterar el correcto cierre transcatéter.

Un avance tecnológico importante ha sido el ETE 3D, que nos permite ver directamente la anatomía exacta del FOP, así como sus características de riesgo. Por tanto, esta técnica se ha establecido actualmente como la técnica de elección en el diagnóstico y durante la intervención. Aunque globalmente solo el 50% de nuestros pacientes han sido estudiado con esta técnica, esto se debe a que no estaba disponible en los primeros años del estudio. Sin embargo, desde la incorporación de la ETE 3D en el HUMV en el año 2008, esta técnica se ha aplicado en todos los procedimientos.

Si observamos el tiempo de seguimiento de los pacientes en los distintos ensayos realizados hasta ahora, vemos una duración variable entre ellos. Alguno como el RESPECT, analizó en dos tiempos diferentes los datos de sus pacientes observando que, con el tiempo, se objetivó una disminución estadísticamente significativa de eventos neurológicos recurrentes en aquellos pacientes a los que se les realizó el cierre percutáneo frente a la terapia médica aislada. En nuestra muestra, tenemos una mediana de seguimiento de 5,1 años. Este dato de seguimiento se obtiene teniendo en cuenta a todos los pacientes a los que se les realizó la intervención en el HUMV. El tiempo de seguimiento está disminuido por la pérdida precoz de 4 pacientes que, tras la intervención, regresaron a su comunidad de origen y no se pudo continuar con su seguimiento. Si no tenemos en cuenta a estos 4 pacientes, la mediana de seguimiento nos aumenta a 6,7 años.

A pesar de que se trata de un seguimiento no demasiado prolongado, durante este tiempo no tenemos casos de pacientes que hayan tenido recidivas. Este dato compara favorablemente con los datos obtenidos de los ensayos CLOSE y DEFENSE-PFO. Si nos fijamos en todos los ensayos aleatorizados, vemos que hay un rango de recidivas entre 1,4% a 3,6%.

Por otro lado, de los 22 pacientes estudiados, solamente hubo uno que presentó problemas técnicos durante la intervención, y como consecuencia, no se pudo realizar el cierre. Esto implica un 95% de éxito en el HUMV, porcentaje superior al rango reportado en los ensayos aleatorizados (93%-100%).

Finalmente, también evaluamos la aparición de complicaciones postintervención, teniendo en cuenta principalmente la aparición de fibrilación auricular. En el caso de la serie del HUMV, no encontramos ningún paciente que desarrollase fibrilación auricular tras el procedimiento. En cambio, si se mira en los ensayos randomizados, el rango de porcentaje de pacientes que entraron en fibrilación auricular se encuentra entre 0,45% y 6,6%.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

Las principales limitaciones de este estudio son su carácter retrospectivo y el reducido número de pacientes de nuestra serie. Al tratarse de un estudio descriptivo y retrospectivo, que además abarca una serie de años durante los que no se disponía de historia electrónica, la calidad de la información obtenida se ha demostrado limitada. Por tanto, algunos parámetros que idealmente deberían haber sido incluidos en el análisis, se tuvieron que descartar por falta de información completa. Además, algunos pacientes procedían de otras comunidades y fueron perdidos para el seguimiento.

A lo largo de los años correspondientes al estudio, los criterios de cierre del foramen ovale permeable han ido evolucionando progresivamente. Al principio, junto a aquellos pacientes que cumplían estrictamente la definición actual de ictus criptogénico, se incluyeron también pacientes con criterios menos estrictos (aquellos con ictus lacunares o accidentes isquémicos transitorios). Por este motivo, podemos encontrar en el estudio algunos datos no del todo coherentes con los criterios diagnósticos e indicaciones de cierre aceptados actualmente.

En función de los datos aportados en los distintos estudios realizados hasta el momento, podemos ver que todavía hay una serie de cuestiones sobre las que aún no tenemos información suficiente y en las que sería conveniente profundizar. Nuestro estudio es demasiado pequeño como para contestar a estas cuestiones:

- ¿Se pueden aplicar los criterios actuales a pacientes con accidente cerebrovascular criptogénico con una edad superior a los 60 años y no presentando otras fuentes conocidas de accidente cerebrovascular, además de un FOP de alto riesgo?
- ¿Cuál es el papel del cierre de FOP en pacientes con trastornos tromboticos, incluido el Factor V Leiden, el inhibidor del activador del plasminógeno, la deficiencia de proteínas C y S o el síndrome del anticuerpo anticardiolipina, que requieren un anticoagulante a largo plazo?
- ¿La warfarina o los agentes anticoagulantes orales son adecuados para la prevención del accidente cerebrovascular, o existe además un beneficio adicional con el cierre de FOP?
- ¿Debemos esperar a que los pacientes sufran un accidente cerebrovascular para considerar el cierre de un FOP para evitar recidivas, o deberíamos adelantarnos para realizar el cierre en prevención primaria?

CONCLUSIONES

- La experiencia del HUMV en cierre percutáneo del foramen ovale es corta, pero con unos resultados excelentes: 95% de éxito, sin presentar complicaciones ni recidivas durante el seguimiento. Estos datos comparan favorablemente con los datos descritos en la literatura.
- Las indicaciones fueron bastante heterogéneas, puesto que en casi 1/3 de los procedimientos, la indicación fue distinta a la de ictus criptogénico.
- En los primeros años de experiencia (2004-2008), el número de intervenciones fue creciente, alcanzando un pico en 2008, aplicándose con menos frecuencia desde entonces. Interpretamos este patrón cronológico a la aplicación de unos criterios más estrictos basados en la información científica actual.
- Hemos detectado, especialmente en los primeros años de experiencia, algunas indicaciones no demasiado estrictas o incluso cuestionables de acuerdo con los criterios actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zarranz JJ. Enfermedades Vasculares Cerebrales. In: Neurología. 2018. p. 310–20.
2. Sitwala P, Khalid MF, Khattak F, Bagai J, Bhogal S, Ladia V, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke — An updated comprehensive meta-analysis. Cardiovasc Revascularization Med [Internet]. 2018;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2018.09.010>
3. Ongay AG. Ecocardiografía tridimensional transesofágica en la evaluación del septo interauricular. 2018;2018(1):9–14.
4. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2011 Mar 1 [cited 2019 May 23];8(3):148–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21283148>
5. L. L, C. Z, S. C, G. C, M. U, B.K. K. Role of Echocardiography in Assessment of Cardioembolic Sources: a Strong Diagnostic Resource in Patients with Ischemic Stroke. Curr Cardiol Rep [Internet]. 2018;20(12). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L624281880%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s11886-018-1085-5>
6. Maggiore P, Bellingue J, Chieng D, White D, Lan NSR, Jaltotage B, et al. Ischaemic Stroke and the Echocardiographic “Bubble Study”: Are We Screening the Right Patients? Hear Lung Circ [Internet]. 2018;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.07.007>
7. Mahmoud AN, Elgendy IY, Agarwal N, Tobis JM, Mojadidi MK. Identification and Quantification of Patent Foramen Ovale–Mediated Shunts. Interv Cardiol Clin [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 May 23];6(4):495–504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28886841>
8. Thaler DE, Di Angelantonio E, Di Tullio MR, Donovan JS, Griffith J, Homma S, et al. The risk of paradoxical embolism (RoPE) study: Initial description of the completed database. Int J Stroke. 2013;8(8):612–9.
9. Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, Mas JL, Serena J, Homma S, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. Neurology. 2013;81(7):619–25.
10. Kent DM, Thaler DE, RoPE Study Investigators. The Risk of Paradoxical Embolism (RoPE) Study: Developing risk models for application to ongoing randomized trials of percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke. Trials [Internet]. 2011 Dec 27 [cited 2019 May 23];12(1):185. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21794121>

11. Elmariah S, Furlan AJ, Reisman M, Burke D, Vardi M, Wimmer NJ, et al. Predictors of recurrent events in patients with cryptogenic stroke and patent foramen ovale within the CLOSURE i (evaluation of the STARFlex septal closure system in patients with a stroke and/or transient ischemic attack due to presumed paradoxical embol. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(8):913–20.
12. Furlan AJ, Reisman M, Massaro J, Mauri L, Adams H, Albers GW, et al. Closure or Medical Therapy for Cryptogenic Stroke with Patent Foramen Ovale. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Mar 15 [cited 2019 May 23];366(11):991–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1009639>
13. Mojadidi MK, Zaman MO, Elgendy IY, Mahmoud AN, Patel NK, Agarwal N, et al. Cryptogenic Stroke and Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(9):1035–43.
14. Carroll JD, Saver JL, Thaler DE, Smalling RW, Berry S, MacDonald LA, et al. Closure of Patent Foramen Ovale versus Medical Therapy after Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2019 May 23];368(12):1092–100. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1301440>
15. Saver JL, Carroll JD, Thaler DE, Smalling RW, MacDonald LA, Marks DS, et al. Long-Term Outcomes of Patent Foramen Ovale Closure or Medical Therapy after Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2019 May 23];377(11):1022–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1610057>
16. Meier B, Kalesan B, Mattle HP, Khattab AA, Hildick-Smith D, Dudek D, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Embolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2019 May 23];368(12):1083–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514285>
17. Søndergaard L, Kasner SE, Rhodes JF, Andersen G, Iversen HK, Nielsen-Kudsk JE, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Antiplatelet Therapy for Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2019 May 23];377(11):1033–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902580>
18. Feldman DN, Weinberger J, Elmariah S. Device Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Stroke: The Tide Has Turned *. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;71(20):2343–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.460>
19. Madhkour R, Meier B. PFO and Cryptogenic Stroke: When Should It Be Closed? *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(5):369–72.
20. Mas J-L, Derumeaux G, Guillon B, Massardier E, Hosseini H, Mechtouff L, et al. Patent Foramen Ovale Closure or Anticoagulation vs. Antiplatelets after Stroke. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 14 [cited 2019 May 23];377(11):1011–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28902593>
21. Wallenborn J, Bertog SC, Franke J, Steinberg DH, Majunke N, Wilson N, et al.

- Recurrent events after percutaneous closure of patent foramen ovale. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2019 May 23];82(4):n/a-n/a. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22707325>
22. Mojadidi MK, Mahmoud AN, Elgendy IY. Percutaneous patent foramen ovale closure for cryptogenic stroke: learning from clinical trial and error. *J Thorac Dis* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 23];9(11):4222. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5721015/>
 23. Lee PH, Song J-K, Kim JS, Heo R, Lee S, Kim D-H, et al. Cryptogenic Stroke and High-Risk Patent Foramen Ovale. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018 May 22 [cited 2019 May 23];71(20):2335–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544871>
 24. De Rosa S, Sievert H, Sabatino J, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Percutaneous Closure Versus Medical Treatment in Stroke Patients With Patent Foramen Ovale. *Ann Intern Med*. 2018;168(5):343.
 25. Vidale S, Russo F, Campana C, Agostoni E. Patent Foramen Ovale Closure Versus Medical Therapy in Cryptogenic Strokes and Transient Ischemic Attacks: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Angiology*. 2019;70(4):325–31.
 26. Culebras AC, Vera R. El cierre del Foramen Oval Permeable en pacientes con ictus isquémico de origen criptogénico : un camino de resultados negativos y positivos. *J Negat no Posit results*. 2018;3(7):531–41.
 27. Whisenant B, Reisman M. PFO and Migraine: The Blind Leading the Blinded. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(22):2775–7.
 28. Tobis JM, Charles A, Silberstein SD, Sorensen S, Maini B, Horwitz PA, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017 Dec 5 [cited 2019 May 26];70(22):2766–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29191325>
 29. Pringsheim T, Davenport WJ, Mackie G, Worthington I, Aubé M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2012 Mar [cited 2019 May 23];39(2 Suppl 2):S1-59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22683887>
 30. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, Becker WJ, Baumgartner H, Chataway J, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2019 May 23];37(26):2029–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26908949>
 31. Wintzer-Wehekind J, Alperi A, Houde C, Côté JM, Asmarats L, Côté M, et al. Long-Term Follow-Up After Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Cryptogenic Embolism. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(3):278–87.